

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

**DIE BEEINFLUSSUNG DER BINDEGEWEBSPROLIFERATION DURCH
KNOCHENZEMENTE UND RÖNTGEN-KONTRASTMITTEL**

— Eine Langzeituntersuchung
an einem Granulommodell —

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin

vorgelegt von
Hiltrud Förster geb. Frieden
aus Trier
Mainz 1979

1980

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

DIE BEEINFLUSSUNG DER BINDEGEWEBSPROLIFERATION DURCH
KNOCHENZEMENTE UND RÖNTGEN-KONTRASTMITTEL

- Eine Langzeituntersuchung
an einem Granulommodell -

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin
vorgelegt von

Hiltrud Förster geb. Frieden
aus Trier

Mainz 1979



Dekan: Professor Dr. med. H. Leithoff

1. Gutachter: Professor Dr. med. K. Paulini

2. Gutachter: Professor Dr. med. P. Höhn

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Januar 1980

1.0	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2.0	METHODEN	4
2.1	Tiermaterial	4
2.2	Implantate	4
2.3	Gruppeneinteilung	5
2.4	Operationstechnik	7
2.5	Verwendungszweck der implantierten Schwämmchen	9
2.6	Aufarbeitung des Materials für die histologische Untersuchung	9
2.7	Aufarbeitung des Materials für die chemische Untersuchung	10
2.8	Kollagenbestimmung	11
2.9	Vorbehandlung der Schwämmchen für die Protein- und DNS-Bestimmung	12
2.9.1	Proteinbestimmung	12
2.9.2	DNS-Bestimmung	12
2.10	Statistische Untersuchungsmethoden	13
2.11	Röntgen-Untersuchungen	14
3.0	ERGEBNISSE	14
3.1	Entwicklung der Körpergewichte	14
3.2	Trockengewichte	15
3.3	Morphologische Ergebnisse	15
3.3.1	Makroskopische Ergebnisse	15
3.3.2	Mikroskopische Ergebnisse	18
3.3.3	Ergebnisse der histometrischen Untersuchung	25
3.4	Röntgen-Befunde	29

3.5.	Ergebnisse der chemischen Bestimmungen	32
3.5.1	Ergebnisse der Kollagenbestimmung	32
3.5.1.1	Ergebnisse der Bestimmung nichtlöslichen Kollagens	32
3.5.1.2	Ergebnisse der Bestimmung löslichen Kollagens	32
3.5.2	Ergebnisse der Proteinbestimmung	35
3.5.3	Ergebnisse der DNS-Bestimmung	35
3.6	DNS-Anteil der einzelnen Zellpopulationen	38
4.0	DISKUSSION	41
4.1	Wertigkeit der Methode	41
4.2	Interpretation der morphologischen Ergebnisse	43
4.3	Interpretation der chemischen Ergebnisse	46
5.0	ZUSAMMENFASSUNG	51
6.0	LITERATURVERZEICHNIS	52
7.0	LEBENS LAUF	68

Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552623_0083

1.0 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Seit der Einführung des künstlichen Gelenkersatzes in der operativen Medizin (SMITH-PETERSEN, 1939; JUDET and JUDET, 1950; CHARNLEY, 1960; CHARNLEY, 1970) wird das Problem der Gewebeverträglichkeit implantierter Werkstoffe immer wieder aufgegriffen. Besondere Aufmerksamkeit finden dabei die als Verankerungsmaterialien verwendeten kaltpolymerisierenden Knochenzemente (z.B. Palacos[®], CMW-Bone cement[®], Surgical simplex[®], Sulfix[®]). Es handelt sich hierbei um Polymethylmethacrylate, die aus einer bereits auspolymerisierten pulvrigen und einer flüssigen, aus Monomer bestehenden Komponente zusammengesetzt sind. Bei Mischung beider Komponenten wird durch hinzugefügte Katalysatoren die Polymerisation in Gang gesetzt und das pulvrige Polymer eingebettet.

Nach Implantation einer Endoprothese werden vorwiegend im Bereich der neugebildeten Gelenkkapsel Fremdkörperreaktionen beschrieben, die durch Abriebprodukte der verwendeten Implantationsmaterialien bedingt sind. In diesem Fremdkörpergranulationsgewebe wurden neben anderen Abriebprodukten aus Prothesenkopf bzw. -pfanne (CoCrMo-Gußlegierung, FeCrNiMo-Schmiedestahl AISI 316 L, CrNiCrMo-Schmiedelegierung, Polyäthylen, Polyester, Polyacetal) Knochenzementpartikel identifiziert, die wahrscheinlich durch mechanischen Abrieb an der Knochen-Zementgrenze entstehen.

(MITTELMEYER und SINGER, 1957; SEMLITSCH et al., 1972; BENEKE et al., 1975; CHARNLEY and HALLEY, 1975; SCHEIER et al., 1976; WILLERT et al., 1978).

Diese im Gelenkkapselgewebe nachgewiesenen Knochenzementpartikel bestehen aber nicht nur aus reinem Polymethylmethacrylat sondern enthalten üblicherweise Beimengungen der Röntgen-Kontrastmittel Bariumsulfat oder Zirkondioxid, die zur radiologischen Beurteilung der Zementverankerung der Prothese erforderlich sind (DE LEE and CHARNLEY, 1976; SALVATI et al., 1976).

Polymethylmethacrylat wird außerdem seit einigen Jahren zur Osteomyelitis- und septischen Wundbehandlung in Form von Gentamycin-PMMA-Ketten[®] (Gentamycin-Polymethylmethacrylat-Ketten) eingesetzt, wobei diese Kugelketten vorübergehend in das infizierte Wundgebiet eingelegt werden (EBERLE, 1977). Hier findet ebenfalls ein enger Kontakt zwischen Bindegewebe und den aus Polymethylmethacrylat bestehenden Kugeln statt. Diese Kugeln enthalten das Antibiotikum Gentamycinsulfat und das Röntgen-Kontrastmittel Zirkondioxid.

In Tierexperimenten wurden Knochenreaktionen auf Kontrastmittelzusätze zu Knochenzementen beschrieben; unter anderem wurden vermehrt nekrotische Lamellensysteme in Knochenanteilen, die bariumsulfathaltigem Zement anlagen, beobachtet und ein toxischer Effekt von Barium-Ionen wurde postuliert (RUDIGIER et al., 1976). Andere Untersuchungen lieferten dagegen keinen Hinweis für eine unterschiedliche Knochenreaktion auf kontrastmittelhaltige bzw. kontrastmittelfreie Knochenzemente (LINDER, 1977). Es erschien deshalb interessant zu überprüfen, ob die Polymethylmethacrylate einerseits und die gebräuchlichen Kontrastmittel (Bariumsulfat und Zirkondioxid) andererseits das Bindegewebswachstum beeinflussen. Insbesondere sollten dabei die jeweiligen Gewebsreaktionen auf die verwendeten Substanzen gegeneinander abgegrenzt werden.

Als Tierversuch diente ein Granulommodell, bei dem das Bindegewebswachstum durch Implantation von Polyester-Polyurethan-Schwämmchen, die in einen PVC-Schlauch eingebracht wurden, stimuliert wird. Der Vorteil dieses Modells besteht darin, daß einmal das induzierte Bindegewebswachstum phasenhaft abläuft und zum anderen, daß quantifizierbare Untersuchungen daran möglich sind (PAULINI et al., 1974 b).

2.0 METHODEN

2.1 Tiermaterial

Als Versuchstiere dienten insgesamt 70 drei Monate alte männliche Ratten des Stammes SIV aus der Tierzuchtanstalt Ivanovas (Kißlegg/Allgäu). Die Tiere stammten aus einer Koloniezucht mit intermittieren-der polygamer Paarung, deren Vorteil in einer ge-ringen Mißbildungsrate besteht. Bei Versuchsbeginn, etwa eine Woche nach Adaption an die hiesigen Be-dingungen (Raumtemperatur ca 20⁰C, relative Luft-feuchtigkeit ca. 50 %), wogen die Ratten durch-schnittlich 368 g ($\pm$ 14,2 g). Während der Ver-suchsdauer von drei Monaten standen den Tieren Altromin[®] (Fa. Altromin GmbH Lage/Lippe) und Wasser ad libitum zur Verfügung.

2.2 Implantate

Als Implantate wurden ca. 15 mm lange PVC-Schläu-che (Innendurchmesser: 7 mm; Außendurchmesser: 10 mm) benutzt, in deren Lumen an beiden Enden je ein poröses Kunststoffschwämmchen eingebracht wurde. In der Mitte zwischen den Schwämmchen lag, durch eine Schicht Watte getrennt, die zu unter-suchende Substanz (Abb. 1). Die verwendeten Kunst-stoff-Schwämmchen (Höhe: 5 mm; Durchmesser: 7 mm)

wurden aus Polyester-Polyurethan-Platten (Raumgewicht: 35 kg/m^3 ; Fa. C.A. Greiner & Söhne, Nürtingen) ausgestanzt. Das mittlere Schwämmchengewicht betrug $7,26 \text{ mg}$ ($\pm 0,22 \text{ mg}$).

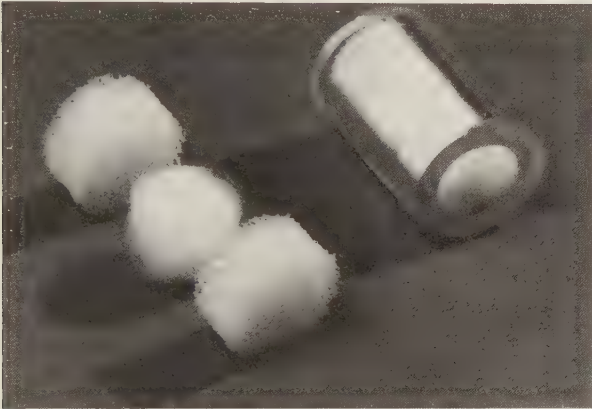


Abb. 1: Aufbau eines Implantates

2.3 Gruppeneinteilung

Nach Lieferung der Ratten und einer Adaptionszeit von einer Woche wurden die Tiere randomisiert und sieben Gruppen gebildet: eine Kontrollgruppe und sechs Versuchsgruppen (V_1 bis V_6). Die Versuchsanordnung ist aus Tabelle 1 ersichtlich.

Je nach Versuchsgruppe (V_1 bis V_6) wurde in jedes Implantat zwischen den Schwämmchen eine bestimmte Menge (Tab. 1) Bariumsulfat ($BaSO_4$), Zirkondioxid (ZrO_2), kontrastmittelfreier CMW-Bone cement[®] (Fa. CMW-Laboratories, Blackpool/England), kontrastmittelfreier Palacos[®] (Fa. Kulzer, Bad Homburg), bariumsulfathaltiger CMW-Bone cement[®] oder zirkondioxidhaltiger Palacos[®] eingewogen. Außer den Gruppen, bei denen es sich um reines pulverförmiges Kontrastmittel handelte (V_1 und V_2), wurde die zu untersuchende Substanz durch Zerreiben von auspolymerisierten Prüfkörpern (Durchmesser: 1 cm, Länge: 4 cm) gewonnen, die unter standardisierten Bedingungen (22°C Umgebungstemperatur, 50 % rel. Luftfeuchtigkeit) hergestellt worden waren und sechs Monate bei Raumtemperatur und 50 % rel. Luftfeuchtigkeit gelagert wurden. Die Größe der so hergestellten Zementpartikel lag zwischen 0,01 und 0,1 mm.

Tabelle 1: Einwaagen der zu prüfenden Substanzen

Gruppe	Substanz	eingewogene Menge (mg)
Kontrolle	—	—
V_1	$BaSO_4$	10
V_2	ZrO_2	10
V_3	CMW-Bone cement	50
V_4	Palacos [®]	50
V_5	CMW-Bone cement + $BaSO_4$	50 + 10
V_6	Palacos [®] + ZrO_2	50 + 10

2.4 Operationstechnik

In Äthernarkose wurden den Ratten mit einem elektrischen Rasierapparat die Haare in einem etwa 3 cm breiten Streifen über der Wirbelsäule geschoren. Nach Desinfektion mit 2%iger Jodlösung erfolgte an drei Stellen (jeweils über den Schulterblättern, in Höhe der Rippenbögen und oberhalb der Beckenschaufeln) eine 2 cm lange Incision über der Wirbelsäule. Die Implantate wurden nach stumpfer Präparation jeweils nach beiden Seiten unter den bei der Ratte vorhandenen Hautmuskel in die so vorbereiteten Taschen geschoben (Abb. 2); dabei lagen die Implantate immer so weit lateral, das eine gegenseitige Beeinflussung von in das Schwämmchen einwachsendem Bindegewebe einerseits und Heilungsvorgängen im Bereich der Incisionswunde andererseits ausgeschlossen war. Die Wundränder wurden mit Klammern adaptiert und anschließend mit Nebacetin[®] Spray besprüht.

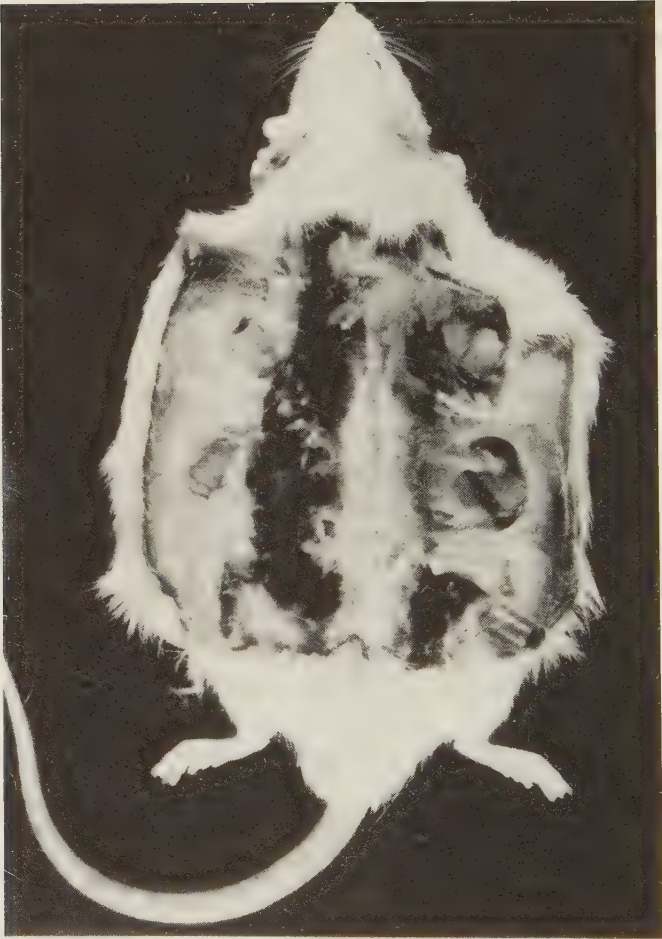


Abb. 2: Lage der sechs Implantate pro Tier

2.5 Verwendungszweck der implantierten Schwämmchen

Die Aufteilung aller Schwämmchen für die histologischen (vergl. Kap. 2.6) und chemischen (vergl. Kap. 2.8 und 2.9) Untersuchungen ist aus folgender Zusammenstellung zu ersehen:

Schwämmchen	Behandlung	Aufarbeitung
a1	Formalinfixation	Histologie
a2	Formalinfixation	Histologie
b1	Trockensubstanz	DNS u. Protein
b2	Trockensubstanz	DNS u. Protein
c1	Trockensubstanz	DNS u. Protein
c2	Trockensubstanz	DNS u. Protein
d1	Trockensubstanz	DNS u. Protein
d2	Trockensubstanz	DNS u. Protein
e1	Trockensubstanz	Kollagen
e2	Trockensubstanz	Kollagen
f1	Trockensubstanz	Kollagen
f2	Trockensubstanz	Kollagen

2.6 Aufarbeitung des Materials für die histologische Untersuchung

Drei Monate nach der Implantation wurden die Ratten in Äthernarkose getötet, die Implantate exakt vom umgebenden Kapselgewebe freipräpariert und entnommen.

Die beiden Schwämmchen aus dem Implantat a) kamen unmittelbar nach Präparation zur Fixation in eine 4%ige neutrale Formalinlösung. Die fixierten Schwämmchen wurden der Länge nach, d.h. parallel zur Wachstumsrichtung, gespalten, entwässert und in Paraplast eingebettet. Zur histologischen Untersuchung wurden 4 bis 5 mm dicke Schnitte angefertigt und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Von zwei Schwämmchen je Tier wurde im histologischen Schnitt bei 540facher Vergrößerung die prozentuale Verteilung der Fibroblasten, Granulozyten, Lymphozyten, Endothelzellen, Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen (einschließlich Kernzahl) ermittelt. Die Auszählung der einzelnen Zellpopulationen erfolgte jeweils entlang der gesamten Längsachse der Schwämmchen, d.h. parallel zur Wachstumsrichtung des in die Schwämmchen einsprossenden Granulationsgewebes.

2.7 Aufarbeitung des Materials für die chemischen Untersuchungen

Bei den restlichen Schwämmchen (b bis f) wurde das umgebende Kapselgewebe sauber abpräpariert, um zu verhindern, daß mit den Schwämmchen verwachsenenes Granulationsgewebe in die chemischen Bestimmungen eingeht. Zur weiteren Verarbeitung wurden die Schwämmchen zusammen mit 5 ml Diäthyläther in

Reagenzgläser gegeben und der Äther mehrfach gewechselt, um alle fettlöslichen Substanzen zu eluieren. Anschließend wurden die Schwämmchen bis zur Gewichtskonstanz luftgetrocknet und die Trockengewichte bestimmt.

2.8 Kollagenbestimmung

Als Einwaage für die chemischen Bestimmungen diente das Trockengewicht der Schwämmchen.

Zur Bestimmung des Kollagengehaltes der Schwämmchen e) und f) wurden beide Schwämmchen mit 3 ml einer 0,45 n NaCl-Lösung 48 Stunden bei 4°C im Kühlschrank rehydratisiert und darauf 10 Minuten scharf zentrifugiert. Der lösliche Kollagenanteil wurde aus dem Überstand, der unlösliche aus dem Sediment ermittelt. Die Bestimmung beider Kollagenfraktionen erfolgte photometrisch (Wellenlänge $\lambda = 580 \text{ nm}$) nach der Methode von STEGEMANN (1958), modifiziert nach RAUSKOLB (1967). Dazu wurde der Überstand mit 2,5 ml, das Sediment mit 5 ml einer 25%igen HCl versetzt und 20 Stunden bei 110°C im Brutschrank hydrolysiert. Die Hydrolysate wurden mit wenig Aktivkohle versetzt, geschüttelt, filtriert und nach Einstellung auf einen pH von 6,0 wurden 2,5 ml Acetat-Citrat-Puffer (pH 6,0) dazupipettiert. Die Überstände wurden mit Aqua dest. auf 15 ml, die Sedimente auf 25 ml aufgefüllt.

Standard: L-Hydroxyprolin p. a.
(Fa. Serva; Nr. 25829;
Heidelberg)

2.9 Vorbehandlung der Schwämmchen für die Protein- und DNS-Bestimmung

Zur Bestimmung des Protein- und DNS-Gehaltes wurden die Schwämmchen b1, b2, c1, c2, d1 und d2 mit 2 ml Aqua dest. 24 Stunden bei 4°C im Kühlschrank rehydratisiert, darauf mit 2 ml einer 1 m HClO₄ 15 Minuten bei 90°C im Wasserbad hydrolysiert. Das vorher mit dem Glasstab homogenisierte Hydrolysat wurde 15 Minuten scharf zentrifugiert. Aus dem Sediment erfolgte die Proteinbestimmung, der Überstand wurde zur DNS-Bestimmung eingesetzt.

2.9.1 Proteinbestimmung

Für die Proteinbestimmung nach der Folin-Methode von LOWRY et al. (1951) wurde das Sediment mit ca. 10 ml einer 0,5 n NaOH versetzt, gut geschüttelt und 24 Stunden im Brutschrank bei 37°C hydrolysiert. Das Hydrolysat wurde zur photometrischen Bestimmung eingesetzt (Wellenlänge λ = 750 nm).

Standard: Albumin aus Rinderserum lyophil rein
(Fa. Serva; Nr. 11930; Heidelberg)

2.9.2 DNS-Bestimmung

Die DNS-Bestimmung wurde photometrisch nach der Methode von BURTON (1956) bei einer Wellenlänge von λ = 595 nm durchgeführt. Die Reaktionszeit beträgt 17 Stunden bei Zimmertemperatur und Dunkelheit.

Standard: Heringssperma N 66 purum (Fa. Roth; Nr. 6651; Karlsruhe; 15 Minuten bei 70°C in 0,5 m HClO₄ hydrolysiert)

2.10 Statistische Untersuchungsmethoden

Die Methodenüberprüfung mit Hilfe der einfachen Varianzanalyse, wobei alle Einzelergebnisse je Tier von einer Variablen zusammen als Gruppe behandelt wurden, ergab, daß die Streuung der Werte innerhalb eines Tieres nicht geringer war, als die Streuung zwischen den Tieren. Da zudem keine Normalverteilung vorlag, wurde zur Prüfung auf nachweisbare Unterschiede zwischen den Ergebnissen der einzelnen Gruppen das parameterfreie Verfahren nach KRUSKAL-WALLIS angewendet. Hierbei wurden pro Variable (nichtlösliche Kollagen-, lösliche Kollagen-, Protein- und DNS-Konzentration) alle Meßergebnisse aller Tiere einer Gruppe zusammen gegen alle entsprechenden Ergebnisse der anderen Gruppen ausgetestet.

Die Dimension des zur Verfügung stehenden Programmes reichte beim Vergleich der DNS- und Proteinkonzentrationen (je 6 Einzelbestimmungen pro Tier) nicht aus, um mehr als die Pauschalaussage, daß Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen bestehen, zu erhalten. Um herauszufinden, zwischen welchen Gruppen die Unterschiede lagen, wurde der MANN-WITHNEY-Test angeschlossen, bei dem der Vergleich aller Gruppen gegeneinander paarweise erfolgt.

2.11 Röntgen-Untersuchungen

Aus den Gruppen V_1 (BaSO_4), V_2 (ZrO_2), V_5 (kontrastmittelhaltiger CMW-Bone cement[®]) und V_6 (kontrastmittelhaltiger Palacos[®]) wurden von je zwei Tieren sofort nach der Operation und kurz vor der Tötung Röntgen-Aufnahmen angefertigt, um festzustellen, ob während des Versuchszeitraumes von drei Monaten eine Umverteilung von Kontrastmittel stattgefunden hat. Zur Röntgen-Untersuchung wurden die Ratten mit Phenobarbital (Nembutal[®]: 45 mg pro kg Körpergewicht) betäubt. Die Dokumentation der Röntgen-Aufnahmen erfolgte auf handelsüblichen Folienfilmen (Fa. Agfa-Gevaert, Leverkusen) bei einer Belichtungszeit von 0,032 sec., einer Spannung von 38 kV und einer Stromstärke von 20 mAs.

3.0 ERGEBNISSE

3.1 Entwicklung der Körpergewichte

Zu Versuchsbeginn lag das durchschnittliche Körpergewicht der Ratten bei 368 g ($\pm 14,2$ g). Während der Versuchsdauer von drei Monaten stieg das Körpergewicht aller Tiere deutlich an; die mittlere Gewichtszunahme betrug 105 g ($\pm 13,2$ g). Bei Versuchsende hatten die Tiere ein durchschnittliches Körpergewicht von 473 g

erreicht; dies entspricht einer Steigerungsrate von 29% (Tab. 2).

3.2 Trockengewichte

Das durchschnittliche Trockengewicht der Schwämmchen aller Gruppen lag bei 33,0 mg ($\pm$ 3,2 mg). Sowohl der Vergleich der Schwämmchentrockengewichte aller Versuchstiergruppen, als auch der Vergleich mit der Kontrollgruppe ergab nur geringfügige Unterschiede; statistische Auffälligkeiten oder Signifikanzen konnten nicht nachgewiesen werden (Tab. 3).

3.3 Morphologische Ergebnisse

3.3.1 Makroskopische Ergebnisse

Makroskopisch waren alle Implantate von einer bindegewebigen Kapsel umgeben. Bei der Präparation der Schwämmchen fiel auf, daß sie an ihrem freien Ende fest mit der Kapsel verwachsen waren, während die der Watte zugewandte Seite leicht abpräparierbar war. Die Schwämmchen hatten eine graugelbliche Farbe, auf Druck trat wenig seröse Flüssigkeit aus. Makroskopisch ließ sich kein Unterschied zwischen den Schwämmchen der einzelnen Gruppen nachweisen.

KÖRPERGEWICHTE (g)															
Kontrolle			V ₁		V ₂		V ₃		V ₄		V ₅		V ₆		
$\bar{x}$	360	470	370	485	370	470	365	470	380	490	365	455	370	475	
$\pm s$	19,1	31,1	11,3	27,6	11,1	25,6	8,4	20,5	19,3	38,3	12,1	21,6	6,9	16,5	
v	5	6	3	5	3	5	2	4	5	7	3	4	1	3	
N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	

Tab. 2: Körpergewichte der Versuchstiere in den einzelnen Gruppen zu Versuchsbeginn (1. Spalte) und zu Versuchsende (2. Spalte)

Zeichenerklärung:

$\bar{x}$ = arithmetischer Mittelwert

$\pm s$ = Standardabweichung als Maß für die Streuung der Einzelwerte

v = Variationskoeffizient

N = Anzahl der Versuchstiere

TROCKENGEWICHTE DER SCHWÄMMCHEN (mg)							
Kontrolle		V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	V ₆
$\bar{x}$	32,8	32,3	33,9	32,4	33,6	31,4	34,7
$\pm s$	2,4	2,7	2,5	4,1	4,9	2,8	3,2
v	7	8	7	12	14	8	9
n	100	100	100	100	100	100	100
N	10	10	10	10	10	10	10

Tab. 3:

Zeichenerklärung: s. Tab. 2 S.16

3.3.2 Mikroskopische Ergebnisse

Bei den Tieren der Kontrollgruppe war das Schwämmchengerüst vollständig von Granulationsgewebe durchsetzt. Neben Kapillarsprossen erkannte man reichlich Fibroblasten mit ovalem Kern, deutlichem Nucleolus und schmalem Cytoplasmasaum. Eingestreut in zarte kollagene Faserbündel fanden sich Lymphozyten, die bisweilen gruppenförmig angeordnet waren. Granulozyten kamen nur vereinzelt vor. Immer wieder fielen Makrophagen auf, die ein gold-gelbes, Eisenpositives Pigment gespeichert hatten. An das Schwämmchengerüst angeschmiegt erkannte man vielkernige Riesenzellen (Abb. 3).

Die Schwämmchen aller Versuchstiere waren, ebenso wie die der Kontrolltiere, vollständig von Granulationsgewebe durchsetzt. Unabhängig von der zu untersuchenden Substanz fiel bei allen Versuchstieren im wattenahen Schwämmchenteil ein schmaler Gewebssaum auf, der von Granulozyten, Zelltrümmern und pyknotischen Zellkernen durchsetzt war und etwa ein Fünftel des wattenahen Schwämmchenteils umfaßte. In diesem Bereich sah man neben dem bereits beschriebenen Granulationsgewebe reichlich neutrophile Granulozyten und vereinzelt Lymphozyten.



Abb. 3 a

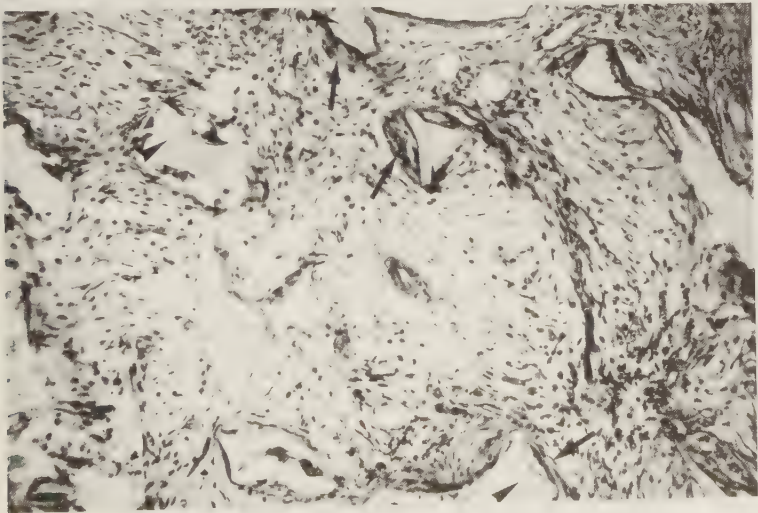


Abb 3 b

Abb. 3 a u. 3 b: Schwämmchengerüst mit umgebendem Granulationsgewebe eines unbehandelten Kontrolltieres

► Schwämmchengerüst

➔ Riesenzelle

a) Übersicht (Vergrößerung 88fach)

b) Detail (Vergrößerung 220fach)

Färbung: HE

Histologisch waren im Ausmaß dieser akuten Entzündung keine Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsgruppen erkennbar.

Bei der mit Bariumsulfat (BaSO_4) behandelten Versuchsgruppe (V_1) erkannte man im wattenahen Schwämmchenteil neben Makrophagen, die reichlich Siderinpigment gespeichert hatten, einzelne Zellen mit Einschlüssen eines feinkörnigen, bräunlichen, Eisen-negativen Materials, daß außerdem reichlich extrazellulär nachweisbar war.

Nach Implantation von reinem Zirkondioxid (ZrO_2) fanden sich in den Schwämmchen dieser Versuchstiere (V_2) am äußeren Rand des wattenahen Granulationsgewebssaumes reichlich extrazellulär gelegene, schwarz schimmernde und schwach doppelbrechende Ablagerungen, welche von einem schmalen Bindegewebssaum begrenzt waren (Abb. 4). Sichere zelluläre Speicherungen waren morphologisch nicht erkennbar.

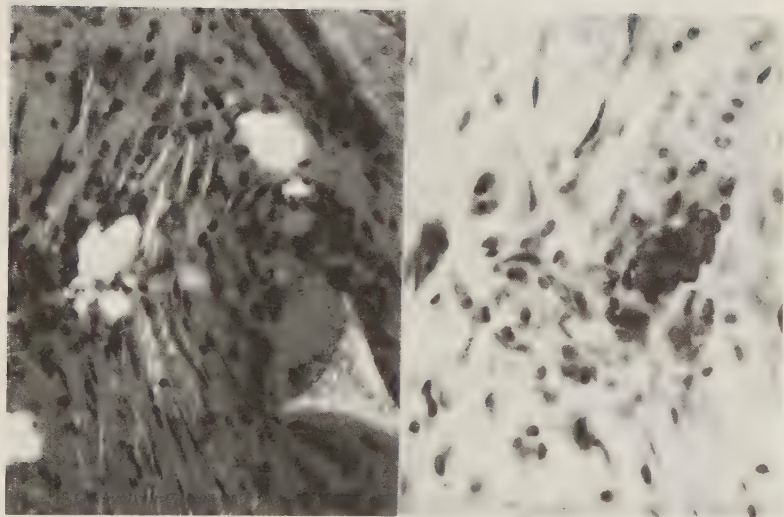


Abb. 4: Extrazelluläre Ablagerung von Zirkondioxid
im polarisierten Licht (linke Seite) und
im unpolarisierten Licht (rechte Seite)

Vergrößerung 875fach

Färbung: HE

In den Schwämmchen der Tiere, bei denen CMW-Bone cement[®] zur Anwendung gekommen war (V₃), sah man histologisch im Bereich der bereits beschriebenen akuten exsudativen Entzündung optisch leere Hohlräume mit umgebender Bindegewebsreaktion und Riesenzellbildung. Mikroskopisch gleichartige Veränderungen fanden sich auch in den Schwämmchen der mit Palacos[®] behandelten Versuchstiere (V₄). Auffallend war hier wiederum eine feinkörnige Speicherung eines Eisen-negativen Materials in den Makrophagen (Abb. 5).

Nach der kombinierten Anwendung von Kontrastmittel und Knochenzement (V₅ und V₆) traten die gleichen Veränderungen auf, die bei der Applikation der Einzelsubstanzen bereits beschrieben wurden. Auch hier sah man neben optisch leeren Vakuolen, die teilweise mit einem feinkörnigen, nur gering doppelbrechenden Material angefüllt waren, einzelne Makrophagen mit Eisen-negativer Speicherung eines feingranulären Materials (Abb. 6)

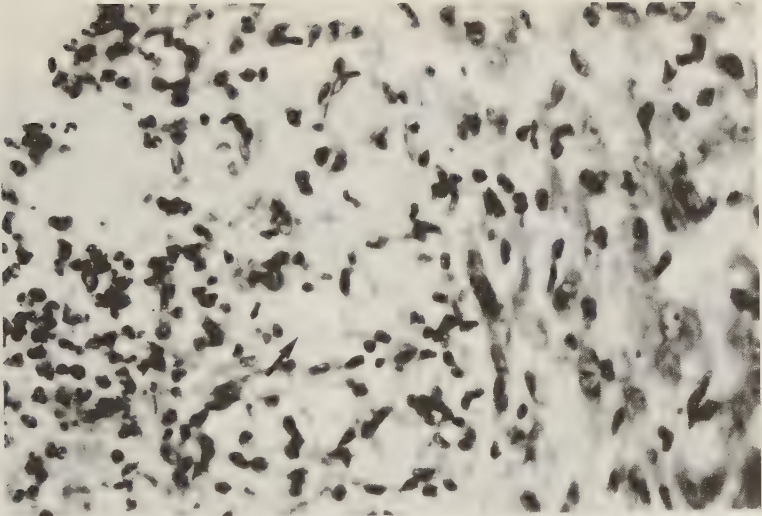


Abb. 5 a

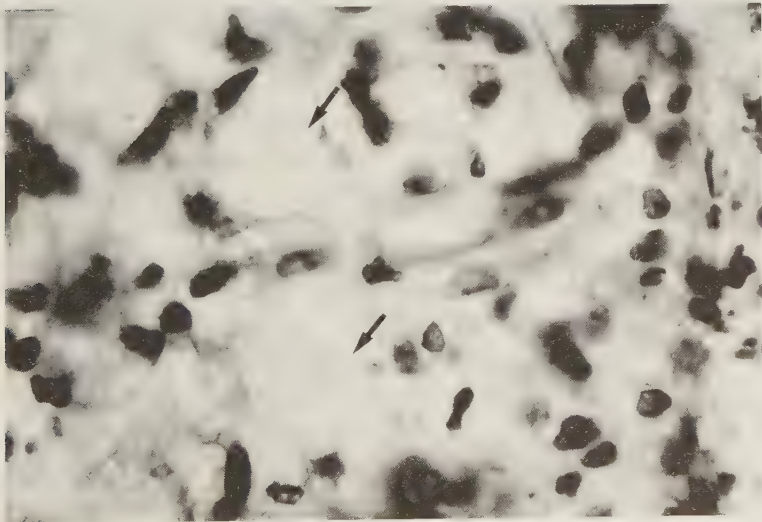


Abb. 5 b

Abb. 5 a u. 5 b: Makrophagen mit feinkörniger intrazellulärer Ablagerung (V₄ Palacos®) →

a) Vergrößerung 875fach

b) Vergrößerung 2200fach

Färbung: HE

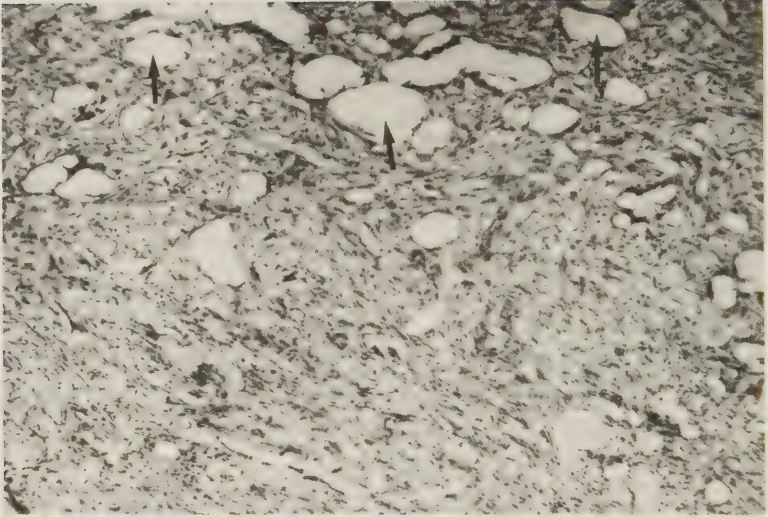


Abb. 6: Granulationsgewebe nach der Applika-
tion von Knochenzement und Röntgen-
Kontrastmittel (CMW-Bone cement[®]
+ BaSO₄)
Hohlraum mit feingranulärer Ablage-
rung →

Vergrößerung 220fach

Färbung: HE

3.3.3 Ergebnisse der histometrischen Untersuchung

Bei der histometrischen Untersuchung der Schwämmchen fanden sich in der prozentualen Verteilung der Fibroblasten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den sechs Versuchstiergruppen. Der Anteil der Fibroblasten lag zwischen 69,1 % und 75,1 %; der mittlere Wert betrug 72,4 % (Tab. 4).

Der prozentuale Anteil der Granulozyten war in den Schwämmchen der Versuchsgruppen V_1 (BaSO_4), V_2 (ZrO_2), V_3 (CMW-Bone cement[®]) und V_5 BaSO_4 -haltiger CMW-Bone cement[®] im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht. In den Schwämmchen der Versuchstiere, die mit Palacos[®] (V_4) und ZrO_2 -haltigem Palacos[®] (V_6) behandelt wurden, entsprachen die Granulozytenzahlen etwa denen der Kontrollgruppe (Tab 5).

In den Schwämmchen der Versuchstiere V_1 (BaSO_4) und V_5 (BaSO_4 -haltiger CMW-Bone cement[®]) zeigten die Lymphozyten gegenüber der Kontrolle eine Vermehrung auf das Eineinhalb bis Zweifache. Die Schwämmchen der übrigen Versuchstiere ließen im Vergleich zu den Kontrolltieren nur geringfügige Unterschiede erkennen (Tab. 6).

PROZENTUALE VERTEILUNG DER FIBROBLASTEN							
Kontrolle		V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	V ₆
$\bar{x}$	75,1	69,1	72,4	74,1	74,2	72,7	69,3
$\pm s$	6,1	4,1	6,0	6,2	6,6	7,4	5,5
v	8,1	6,0	8,3	8,4	8,9	10,2	7,9
n	20	20	20	20	20	20	20
N	10	10	10	10	10	10	10

Tab. 4:

Zeichenerklärung: s. Tab. 2 S. 16

PROZENTUALE VERTEILUNG DER GRANULOZYTEN							
Kontrolle		V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	V ₆
$\bar{x}$	6,6	7,8	7,9	8,1	5,9	8,3	5,5
$\pm s$	4,4	4,1	6,4	5,5	4,3	6,4	3,2
v	66,7	53,3	80,4	68,2	73,8	76,9	57,0
n	20	20	20	20	20	20	20
N	10	10	10	10	10	10	10

Tab. 5:

Zeichenerklärung: s. Tab. 2 S. 16

PROZENTUALE VERTEILUNG DER ZELLPOPULATIONEN							
Kontrolle		V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	V ₆
Endothelzellen	6,0	4,6	5,1	3,7	6,0	4,9	7,7
Lymphozyten	3,1	6,7	4,3	2,8	3,5	4,6	3,0
Makrophagen	6,3	7,2	7,0	6,2	8,0	5,7	7,0
Riesenzellkerne	3,0	4,2	2,7	4,9	2,3	3,4	7,3

Tab. 6:

Die prozentuale Verteilung der Makrophagen in den Schwämmchen der Versuchsgruppe V_4 (Palacos[®]) zeigte im Vergleich mit den Schwämmchen der unbehandelten Tiere eine Erhöhung; in den Schwämmchen der übrigen Versuchstiergruppen wies der Makrophagenanteil keine wesentlichen Unterschiede zu den Schwämmchen der Kontrolltiere auf (Tab. 6).

Der Anteil der Endothelzellen in den Schwämmchen der Kontrolltiere betrug 6,0 %; vergleicht man diesen Meßparameter mit den entsprechenden Ergebnissen der Versuchsgruppen V_1 (BaSO_4), V_3 (CMW-Bone cement[®]) und V_5 (BaSO_4 -haltiger CMW-Bone cement[®]), so kann eine geringe Erniedrigung bei den Schwämmchen dieser Tiergruppen festgestellt werden, während der prozentuale Anteil der Endothelzellen in den Schwämmchen der Versuchsgruppe V_6 (ZrO_2 -haltiger Palacos[®]) leicht vermehrt war (Tab. 6).

Eine Erhöhung der Anzahl der Fremdkörperriesenzellen (einschließlich Kernzahl) fand sich in den Schwämmchen der Versuchstiere aus den Gruppen V_3 (CMW-Bone cement[®]) und V_6 (ZrO_2 -haltiger Palacos[®]); die Ergebnisse aus den Schwämmchen der übrigen Versuchstiergruppen unterlagen gegenüber den Kontrollwerten nur unbedeutenden Schwankungen (Tab. 6).

3.4 Röntgen-Befunde

Die kurz nach der Implantation angefertigten Röntgen-Aufnahmen von Tieren der Versuchsgruppen V_1 (BaSO_4) und V_2 (ZrO_2) zeigten eine Kontrastmittelansammlung im wattegefüllten Hohlraum zwischen den Schwämmchen, die drei Monate später, am Tag der Tötung, in dieser Form röntgenologisch nicht mehr nachweisbar war; vielmehr konnte man jetzt angedeutet eine feine partielle Verteilung des Kontrastmittels im Schwämmchengerüst beobachten (Abb. 7 a und b). Derartige Befunde konnten bei den Tieren, die mit kontrastmittelhaltigem Knochenzement (V_5 : BaSO_4 haltiger CMW-Bone cement [®]; V_6 : ZrO_2 haltiger Palacos [®]) behandelt wurden, nicht sicher erhoben werden.

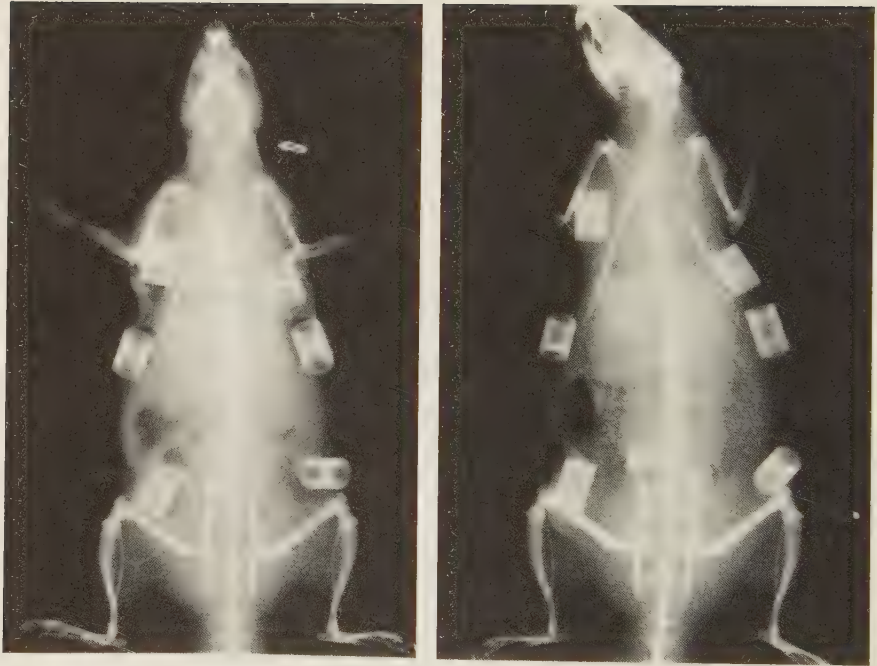


Abb. 7 a: Verteilung von BaSO_4 zu Versuchsbeginn (links) und zu Versuchsende (rechts)



Abb. 7 b: Verteilung von ZrO_2 zu Versuchsbeginn (links) und zu Versuchsende (rechts)

3.5 Ergebnisse der chemischen Bestimmungen

3.5.1 Ergebnisse der Kollagenbestimmung

3.5.1.1 Ergebnisse der Bestimmung nichtlöslichen Kollagens

In den Schwämmchen der Kontrolltiere betrug die mittlere Konzentration des nichtlöslichen Kollagens 9,8 mg ($\pm$ 1,3 mg) pro 100 mg Trockensubstanz. Während der gleiche Parameter unter Berücksichtigung der Streuung der einzelnen Werte in den Schwämmchen der Versuchstiere aus den Gruppen V₁ (BaSO₄), V₂ (ZrO₂), V₄ (Palacos®), V₅ (CMW-Bone cement® + BaSO₄) und V₆ (Palacos® + ZrO₂) etwa den Kontrollwerten entsprach, war bei den Schwämmchen der mit CMW-Bone cement® behandelten Ratten (V₃) eine geringe, nicht signifikante Zunahme des nichtlöslichen Kollagens auf 13,4 mg ($\pm$ 1,7 mg) pro 100 mg Trockensubstanz zu verzeichnen (Tab. 7 a und b).

3.5.1.2 Ergebnisse der Bestimmung löslichen Kollagens

In den Schwämmchen der Versuchstiergruppe V₁ (BaSO₄) wurden mit durchschnittlich 188 µg ($\pm$ 34,7 µg) pro 100 mg Trockensubstanz die höchsten Konzentrationen löslichen Kollagens gemessen (Tab. 8 a). Annähernd gleich hohe Mengen wurden auch in den Schwämmchen der Kontrolltiere und denen der Versuchsgruppen V₂ (ZrO₂) und V₃ (CMW-Bone cement®) nachgewiesen. Signifikant erniedrigte Gehalte an löslichem Kollagen

NICHT LÖSLICHES KOLLAGEN (mg / 100 mg Trockensubstanz)							
Kontrolle		V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	V ₆
$\bar{x}$	9,8	9,0	10,0	13,4	9,3	12,3	11,6
$\pm s$	1,3	1,4	1,8	1,7	2,8	3,1	2,3
v	13	15	17	12	29	25	19
n	40	40	40	40	40	40	40
N	10	10	10	10	10	10	10

Tab. 7 a:

STATISTISCHE AUSWERTUNG (KOLLAGEN UNLÖSLICH)						
K	V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	
V ₁	-	-	-	-	-	-
V ₂	-	-	-	-	-	-
V ₃	**	**	**	-	-	-
V ₄	-	-	-	**	-	-
V ₅	-	**	-	-	-	-
V ₆	-	*	-	-	-	-

Tab. 7 b:

Zeichenerklärung

- = kein signifikanter Unterschied

** = signifikanter Unterschied

* = statistische Auffälligkeit

L Ö S L I C H E S K O L L A G E N (μg / 100 mg Trockensubstanz)							
Kontrolle		V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	V ₆
$\bar{x}$	182	188	152	183	91	127	102
$\pm s$	31,7	34,7	22,3	39,3	23,7	35,7	28,4
v	17	18	14	21	26	28	27
n	40	40	40	40	40	40	40
N	10	10	10	10	10	10	10

Tab. 8 a:

S T A T I S T I S C H E A U S W E R T U N G (K O L L A G E N L Ö S L I C H)						
K		V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅
V ₁	-	-	-	-	**	**
V ₂	-	-	-	-	**	-
V ₃	-	-	-	-	**	**
V ₄	**	**	**	**	-	-
V ₅	**	**	-	**	-	-
V ₆	**	**	-	**	-	-

Tab. 8 b:

Zeichenerklärung: s. Tab. 7 b S. 33

fanden sich in den Schwämmchen der mit Palacos[®] behandelten Versuchstiere (V_4) mit $91 \mu\text{g}$ ($\pm 23,7 \mu\text{g}$) pro 100 mg Trockensubstanz und der mit CMW-Bone cement[®] + BaSO_4 (V_5) und Palacos[®] + ZrO_2 (V_6) behandelten Tiere (Tab. 8 b).

3.5.2 Ergebnisse der Proteinbestimmung

Bei der Proteinbestimmung ergab sich eine mittlere Proteinkonzentration aller untersuchten Schwämmchen von $35,5 \text{ mg}$ ($\pm 6,2 \text{ mg}$) pro 100 mg Trockensubstanz. Die Konzentrationsunterschiede zwischen allen Tiergruppen waren so gering, daß keine statistischen Unterschiede nachweisbar waren (Tab. 9 a, b).

3.5.3 Ergebnisse der DNS-Bestimmung

Die höchsten DNS-Mengen fanden sich in den Schwämmchen der Kontrollgruppe, während die Schwämmchen der Versuchstiere mit kontrastmittelhaltigem Zement in den Implantaten (V_5 : CMW-Bone cement[®] + BaSO_4 und V_6 : Palacos[®] + ZrO_2) die niedrigsten DNS-Konzentrationen aufwiesen (Tab. 10 a). Statistisch signifikant erniedrigt waren die DNS-Konzentrationen in den Schwämmchen aller Versuchstiergruppen (V_1 bis V_6) gegenüber den Ergebnissen aus den Schwämmchen der Kontrollgruppe (Tab. 10 b).

PROTEIN (mg / 100 mg Trockensubstanz)							
Kontrolle		V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	V ₆
$\bar{x}$	35,9	35,0	35,8	33,8	36,4	36,2	36,0
$\pm s$	1,5	3,8	2,3	1,9	3,7	2,6	2,5
v	4	10	6	5	10	7	6
n	60	60	60	60	60	60	60
M	10	10	10	10	10	10	10

Tab. 9 a:

STATISTISCHE AUSWERTUNG (PROTEIN)						
K		V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅
V ₁	-	-	-	-	**	-
V ₂	-	-	-	-	-	-
V ₃	-	-	**	-	**	**
V ₄	-	**	-	**	-	-
V ₅	-	**	-	**	-	-
V ₆	-	**	-	**	-	-

Tab. 9 b:

Zeichenerklärung s. Tab. 7 b S. 33

D N S (μg / 100 mg Trockensubstanz)							
Kontrolle		V_1	V_2	V_3	V_4	V_5	V_6
$\bar{x}$	692	572	552	581	533	419	474
$\pm s$	99	226	146	223	120	132	201
v	14	39	26	38	22	31	42
n	60	60	60	60	60	60	60
N	10	10	10	10	10	10	10

Tab. 10 a:

STATISTISCHE AUSWERTUNG (DNS)						
K		V_1	V_2	V_3	V_4	V_5
V_1	**	-	-	-	-	**
V_2	**	-	-	-	-	**
V_3	**	-	-	-	-	**
V_4	**	-	-	-	-	**
V_5	**	**	**	**	**	-
V_6	**	-	**	**	**	-

Tab. 10 b:

Zeichenerklärung s. Tab. 7 b S. 33

3.6 DNS-Anteil der einzelnen Zellpopulationen

Durch die Differentialzellzählung am histologischen Schnitt (vergl. Kap. 3.3.3) kann lediglich die prozentuale Verteilung der einzelnen Zellpopulationen pro Schwämmchen ermittelt werden. Unter Kenntnis der DNS-Menge pro Schwämmchen und der Voraussetzung, daß alle Zellen diploid sind (SCHMITT et al., 1971 c) und damit die gleiche DNS-Menge von 6×10^{-12} g enthalten, läßt sich rechnerisch der DNS-Anteil bzw. vereinfacht die Zellzahl der einzelnen Zellpopulationen pro Schwämmchen ermitteln.

In den Schwämmchen der Kontrolltiere war der DNS-Anteil der Fibroblasten mit 86,7 % der Gesamt-DNS-Menge am größten. Die Schwämmchen aller anderen Versuchstiere wiesen einen im Vergleich zu den Kontrolltieren deutlich herabgesetzten DNS-Anteil der Fibroblasten auf. Am deutlichsten zeigte sich dieser Effekt in den Schwämmchen der mit kontrastmittelhaltigen Knochenzementen behandelten Tiere der Versuchsgruppen V_5 (CMW-Bone cement[®] + BaSO_4) mit 50,9 % und V_6 (Palacos[®] + ZrO_2) mit 54,8 % (Tab. 11).

Im Vergleich zur Kontrollgruppe war der DNS-Anteil der Granulozyten außer in den Schwämmchen der beiden oben genannten Versuchsgruppen (V_5 und V_6) auch noch in denen der Versuchsgruppen V_3 (CMW-Bone cement[®]) und V_4 (Palacos[®]) geringfügig herabgesetzt (Tab. 11).

DNS-ANTEIL DER ZELLPOPULATIONEN (%)							
K o n t r o l l e		V ₁	V ₂	V ₃	V ₄	V ₅	V ₆
Fibroblasten	86,7	66,1	66,9	71,5	65,5	50,9	54,8
Endothelzellen	6,9	4,4	4,7	3,6	5,3	3,4	6,1
Granulozyten	7,5	7,6	7,5	2,7	5,7	5,9	4,4
Lymphozyten	3,5	6,4	3,9	6,0	3,1	3,2	2,3
Makrophagen	7,3	6,8	6,4	4,8	7,1	4,0	5,5
Riesenzellkerne	3,5	4,0	2,5	8,3	2,0	2,4	5,8

Tab. 11

Ebenfalls gegenüber der Kontrollgruppe vermindert war der DNS-Anteil der Makrophagen in den Schwämmchen aller Versuchstiere in den Gruppen V_1 bis V_6 (Tab. 11).

Der mittlere DNS-Anteil aller übrigen ausgezählten Zellpopulationen (Lymphozyten, Endothelzellen, Fremdkörperriesenzellen) wies in den Schwämmchen der Versuchsgruppe V_5 (BaSO_4 haltiger CMW-Bone cement[®]) verglichen mit entsprechenden Werten der Kontrollgruppe ebenfalls eine geringe Erniedrigung auf (Tab. 11).

4.0 DISKUSSION

4.1 Wertigkeit der Methode

Quantitative Untersuchungen am stimulierten Bindegewebe sind schwer durchführbar, weil dieses Gewebekompartiment ubiquitär im Organismus verteilt ist. Aus diesem Grund werden verschiedene Granulommodelle angewandt, durch die das Bindegewebswachstum lokal in vivo stimuliert wird (SELYE und HORAVA, 1952; SELYE, 1953; ROBERTSON und SCHWARTZ, 1953; WILLIAMS, 1957; JACKSON, 1957; ATKINSON et al., 1962; Mc CANDLESS und LEHOCZKY-MONA, 1964; Mc CANDLESS, 1967; PICK und CATER, 1971; SILVERMAN und SHORTER, 1963 II; WOLFART, 1963/64; KRACHT und GUSEK, 1964; SPECTOR und COOTE, 1965; SPECTOR et al., 1965; MEIER et al., 1950; BÜCHNER et al., 1968; BÜCHNER et al., 1970; VOGEL, 1970; HULBERT et al., 1972; GRINDLAY und CLAGETT, 1949; GRINDLAY und WAUGH, 1951; BOUCEK und NOBLE, 1955; EDWARDS et al., 1957; GOULD, 1958; BOUCEK et al., 1959; DASLER et al., 1960 und 1961; WOESSNER und BOUCEK, 1961; SALVATORE et al., 1961; HUEPER, 1960 und 1964; BOLE und ROBINSON, 1962; HRŮZA und HLAVÁČKOVÁ, 1963; HLAVÁČKOVÁ und HRŮZA, 1964; WALTER und CHIARAMONTE, 1965; KUMENTO und KULONEN, 1967; LAMPIAHO und KULONEN, 1967; AHONEN, 1968; KOVAC und RUDAS, 1960; KUNZ und BRASELMANN, 1967; WOODWARD, 1968; WINTER und SIMPSON, 1969;

BENEKE und SCHMITT, 1971 a und b; SCHMITT, 1971;
SCHMITT und BENEKE, 1970, 1971 a, b und c; SCHMITT
et al., 1971 a und b; PAULINI, 1974 a; PAULINI
et al., 1974 b; SCHILLING et al., 1953; BROWN, 1968).

In dem in der vorliegenden Arbeit verwendeten Modell
werden poröse Polyester-Polyurethan-Schwämmchen
(BENEKE und SCHMITT, 1971 a und b; SCHMITT, 1971;
SCHMITT und BENEKE, 1970, 1971 b und d; SCHMITT et
al., 1971 a und c), die in einen PVC-Schlauch ein-
gebracht wurden, Ratten subcutan in die Rückenhaut
implantiert (PAULINI, 1974; PAULINI et al., 1974).
Der Vorteil dieses modifizierten Modells gegenüber
anderen (u.a. Terpentinabszeß: TAUBENHAUS und
AMROMIN, 1949; Baumwollgranulom: BÜCHNER et al.,
1968; BÜCHNER et al., 1970; Keramikgranulom:
HULBERT et al., 1972) liegt darin, daß das indu-
zierte Bindegewebswachstum phasenhaft abläuft
und zeitlich exakt und quantifizierbar eine
akute exsudative von einer chronisch-prolifera-
tiven Entzündung unterschieden werden kann
(PAULINI et al., 1974).

Die chronisch-proliferative Entzündung, die ab der sechsten Versuchswoche nach Implantation besteht, zeichnet sich einmal durch einen erhöhten Zellumsatz gegenüber nicht stimuliertem Bindegewebe aus, zum anderen durch ein Gleichgewicht von Kollagensynthese und -abbau (PAULINI et al., 1974). Ein weiterer Vorteil des gewählten Modells besteht darin, daß der verwendete Kunststoff durch eine hohe Affinität zur Gewebsflüssigkeit eine gute Ernährung der einwachsenden Zellen gewährleistet (GRINDLAY and WAUGH, 1949). Wegen der Quantifizierbarkeit der Granulationsgewebsneubildung eignet sich das Modell beispielsweise zur Untersuchung des Wirkungsmechanismus von Pharmaka auf eine Bindegewebsneubildung (HAUSMANN, 1974; PAULINI et al., 1977).

4.2 Interpretation der morphologischen Ergebnisse

Makroskopisch waren keine Unterschiede zwischen den Schwämmchen der Kontrollgruppe und denen der Versuchsgruppen (V_1 bis V_6) nachweisbar. Im histologischen Bild zeigte sich jedoch in den Schwämmchen der Versuchsgruppen (V_1 bis V_6) ein im Vergleich zu den Schwämmchen der Kontrolltiere breiterer akuter exsudativer Entzündungssaum am wattenahen Schwämmchenrand. Dieser akut entzündliche, etwa ein Fünftel der gesamten Schwämmchendicke umfassende Gewebssaum ist, da er in diesem Ausmaß in den Schwämmchen der Kontrolltiere nicht nachgewiesen

werden konnte, offensichtlich auf die Wirkung der zu untersuchenden Substanzen zurückzuführen. Möglicherweise ist die Induktion dieser exsudativen Entzündung im Bereich der Kontaktzone von eingebrachter Substanz und Granulationsgewebe, wie andere Autoren bereits vermuteten (MOHR, 1958; HULLIGER, 1962), durch zytotoxisch wirkende Restmonomere bedingt, die auch nach Auspolymerisation noch in kleinen Mengen im Knochenzement vorkommen.

Die Tatsache, daß der aufgrund der histologischen Untersuchung beschriebene akute Entzündungssaum der Schwämmchen aller Versuchstiergruppen im Ausmaß etwa gleich war, läßt im Gegensatz zu den photometrischen Untersuchungsergebnissen keine Rückschlüsse zu, ob substanzabhängig ein Unterschied im Grad der Gewebstoxizität besteht.

Aufgrund der morphologischen und der Röntgenuntersuchungen kann angenommen werden, daß während des untersuchten Versuchszeitraumes eine teilweise Umverteilung von Kontrastmittel in den Schwämmchen stattgefunden hat. Über welchen Transportmechanismus diese Umverteilung zustande kommt, kann aufgrund der histologischen Untersuchungsergebnisse nur teilweise abgeleitet werden. Prinzipiell ist sowohl ein intra-, als auch ein extrazellulärer Transport denkbar - eine Interpretation,

die auch von anderen Autoren bereits postuliert wurde (MOHR, 1958; BENEKE et al., 1973).

Beobachtungen mehrerer Autoren weisen darauf hin, daß Bariumsulfat phagozytiert wird, also intrazellulär transportiert werden kann (RÜCKERT und ZETTERGREN, 1963; KAY, 1964; BAYER et al., 1974, WILLERT und SEMLITSCH, 1975). Dieses Ergebnis stimmt gut mit den eigenen erhobenen Befunden überein; es dürfte sich demnach bei den in Versuchsgruppe V_1 (BaSO_4) nachgewiesenen Eisen-negativen Zelleinschlüssen um Bariumsulfat handeln. Interessanterweise ließ sich eine intrazelluläre Speicherung von ZrO_2 (Versuchs-Gruppe V_2) histologisch nicht sicher nachweisen.

Bei der feinkörnigen Speicherung Eisen-negativen Materials in den Schwämmchen der Versuchsgruppentiere V_4 (Palacos[®]) könnte es sich um schlecht sichtbare Palacos[®]-Partikel handeln, da Palacos[®], im Gegensatz zu CMW-Bone cement[®], neben dem reinen Polymethylmethacrylat noch Chlorophyll enthält. Die lichtmikroskopisch schlechtere Erkennbarkeit kontrastmittelfreier Knochenzemente, besonders die von CMW-Bone cement[®], würde dann erklären, daß in der Versuchsgruppe V_3 (CMW-Bone cement[®]) keine intrazellulären Einschlüsse histologisch nachweisbar waren. Daß jedoch Polymethyl-

methacrylate von Makrophagen phagozytiert werden, beweist das gleichzeitige intrazelluläre Vorkommen von Kontrastmittel und feinkörnigen Ablagerungen in den Schwämmchen der mit Kontrastmittelhaltigen Knochenzementen behandelten Versuchstiere (Versuchsgruppen V₅ und V₆), wobei vorausgesetzt wird, daß die Kontrastmittel vom Zement fest eingeschlossen sind (RUDIGIER und RICHTER, 1977).

Die beschriebenen optisch leeren Räume mit umgebender Bindegewebsreaktion und Riesenzellbildung in den Schwämmchen der mit CMW-Bone cement[®] (V₃) und Palacos[®] (V₄) behandelten Ratten, dürften am ehesten durch Herauslösen der Knochenzemente durch die zur histologischen Einbettung verwendeten Lösungsmittel bedingt sein (WILLERT und SEMLITSCH, 1975). Für diese Interpretation kann weiterhin angeführt werden, daß histologisch in wenigen optisch leeren Räumen am Rand noch winzige Kontrastmittelpartikel manchmal erkennbar waren.

4.3 Interpretation der chemischen Untersuchungsergebnisse

Die Ergebnisse beider Kollagenfraktionen zeigen, daß sowohl Unterschiede zwischen einzelnen Versuchsgruppen, als auch zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe bestehen. Die Konzentrationsschwankungen der

löslichen Kollagenfraktion zwischen den einzelnen Gruppen lassen sich möglicherweise dadurch erklären, daß durch die Granulozyten, die im Bereich des bereits beschriebenen akuten exsudativen Entzündungssaumes am Schwämmchenrand vorkommen, Kollagen durch Granulozyten-Enzyme abgebaut wird (CHANG and HOUCK, 1970).

Da die DNS-Menge ein direktes Maß für die Zellzahl darstellt, lassen die im Vergleich zur Kontrollgruppe in allen übrigen Versuchsgruppen herabgesetzten DNS-Konzentrationen der Schwämmchen auf eine geringere Gesamtzellzahl in den Schwämmchen dieser Gruppen schließen. Aufgrund der histometrischen Ergebnisse muß angenommen werden, daß die Abnahme der Zellzahl zu Lasten der Fibroblasten geht, da alle anderen Zellpopulationen keine signifikanten Änderungen zeigen.

Der im histologischen Bild nachweisbare, im Vergleich zu den Schwämmchen der Kontrolltiere breitere akute exsudative Entzündungssaum am wattenahen Rand der Schwämmchen der Versuchstiere müßte eigentlich zu einer Erhöhung der DNS-Konzentration in den Schwämmchen dieser Tiere führen. Dieser scheinbare Widerspruch zwischen den chemischen und histologischen Ergebnissen

läßt sich möglicherweise dadurch erklären, daß die zu prüfenden Substanzen zwar an der Kontaktstelle von Schwämmchen und Watte eine akute exsudative Entzündung induziert haben, die Watte jedoch bei den chemischen Untersuchungen abpräpariert wurde und damit nicht in die Bestimmung der DNS-Menge eingeht. Der exsudative Entzündungssaum, der nur auf kleine Teile des Schwämmchens übergreift, ist offensichtlich so gering, daß er bei der Gesamtbestimmung der DNS-Menge pro Schwämmchen entweder nicht ins Gewicht fällt oder innerhalb der Fehlerbreite der gewählten DNS-Bestimmungsmethode liegt.

Aufgrund der vorliegenden Untersuchungen muß angenommen werden, daß es nach Applikation aller zu prüfenden Substanzen zu einer Hemmung der Granulationsgewebsneubildung kommt, die im wesentlichen zu Lasten der Fibroblasten geht. Möglicherweise kommt es durch die verwendeten Implantationsmaterialien zu einer Proliferationshemmung der Fibroblasten. Dafür sprechen Untersuchungsergebnisse von SCHACHTSCHABEL und BLENCKE (1976), die in vitro nach Applikation von pulverisierten Implantationsmaterialien eine Hemmung der DNS-Synthese von Fibroblasten nachweisen konnten.

Sowohl die histologisch nachgewiesene Exsudation im Bereich der Kontaktzone von Schwämmchen und eingebrachter Substanz, als auch die Hemmung der Granulationsgewebsneubildung im Schwämmchen sprechen für eine toxische Wirkung aller untersuchten Substanzen. Möglicherweise ist die gewebschädigende Wirkung der Knochenzementbestandteile durch Freisetzung von Restmonomeren bedingt (MOHR, 1958). Da es bei den Versuchstieren der Gruppen V₁, V₂, V₅ und V₆, bei denen Röntgenkontrastmittel zur Anwendung gekommen war, ebenfalls zu einer deutlichen Gewebsschädigung kam, muß auch diesen Substanzen eine toxische Wirkung unterstellt werden. Zum Wirkungsmechanismus gibt es gegenwärtig erste Hinweise und Überlegungen in der Arbeit von RUDIGIER et al., (1976). Während Bariumsulfat aufgrund von Diffusion toxischer Barium-Ionen eine Gewebsschädigung auslösen könnte, ist bei Zirkondioxid der Schädigungsmechanismus völlig unklar.

Besonders in der Kombination von Knochenzement und Kontrastmittel ist eine Summierung der gewebschädigenden Wirkung zu beobachten, wobei der Additionseffekt bei der Anwendung von Palacos[®] und ZrO₂ etwas kleiner zu sein scheint, als bei der Verwendung von CMW-Bone cement[®] und BaSO₄. Ob es sich bei der Gewebsreaktion um einen echten additiven Toxizitätseffekt oder um eine vermehrte

Freisetzung zementspezifischer toxischer Substanzen wie z.B. Restmonomere (MOHR, 1958; HULLIGER, 1962) durch die Beimengung von Kontrastmitteln handelt, kann aufgrund der erhobenen Befunde nicht beantwortet werden. Für die zweite Überlegung - eine Beimengung von Kontrastmittel zum Zement erhöht die Freisetzung toxischer Substanzen aus dem Knochenzement - sprechen beispielsweise Beobachtungen über eine vermehrte Gentamycin[®]-Freisetzung aus PMMA-Kugeln[®] bei der Anwesenheit von Zirkondioxid (WAHLIG, 1977).

Es wäre vorstellbar, daß die beschriebenen Veränderungen auch im menschlichen Organismus an den Stellen der Gelenkimplantate vorkommen, an denen ein direkter Kontakt zwischen Bindegewebe und Knochenzement stattfindet. Bei Hüftendoprothesen liegen diese Kontaktflächen im Bereich des Prothesenkragens und des Pfannenrandes. Durch den im Tierexperiment nachgewiesenen exsudativen Entzündungssaum und die gehemmte Granulationsgewebsneubildung kann es dann im Bereich der Kontaktfläche zu einer Verschiebeschicht kommen, die eine Lockerung der Prothese einleitet bzw. begünstigt. Außerdem besteht die Möglichkeit, daß durch das akut entzündliche Milieu der Zement selbst in seiner Oberflächenstruktur angegriffen wird (Lit.), und daß dieser Mechanismus biochemisch ausgelöste Lockerungsvorgänge verstärkt. Für die letzte Interpretation sprechen besonders klinische Beobachtungen.

5.0 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird anhand eines Granulommodells die Bindegewebsreaktion auf Knochenzemente (CMW-Bone cement[®] und Palacos[®]) und die gebräuchlichen Kontrastmittel Bariumsulfat und Zirkondioxid untersucht.

Es konnte gezeigt werden, daß einmal die Granulationsgewebsneubildung gehemmt wird und zum anderen unabhängig von der zu untersuchenden Substanz eine exsudative Entzündungsreaktion an der Kontaktzone von eingebrachter Substanz und Granulationsgewebsneubildung ausgelöst wird. Die histologischen Befunde wie auch die Ergebnisse der chemischen Untersuchungen sprechen für toxische Einflüsse aller geprüften Substanzen, wobei die Effekte am größten waren, wenn Zemente mit handelsüblichen Kontrastmitteln zusammen implantiert wurden.

6.0 LITERATURVERZEICHNIS

AHONEN, J.

Nucleic acids in experimental granuloma

acta physiol. Scand. supp. 315 (1968) 1 - 73

ATKINSON, R.M., L. JENKINS, E.G. TOMICH and E.A. WOOLLETT

The effects of some anti-inflammatory substances
on carrageenin-induced granulomata

J. Endocrin. 25 (1962) 87 - 93

BAYER, H.-P., F. BÖHLER und J. OSTERMEYER

Zur Verteilung interstitiell und parenteral
applizierten Bariumsulfats im Organismus

Z. f. Rechtsmedizin 74 (1974) 207 - 215

BENEKE, G. und W. SCHMITT

Pathologisch-anatomische Aspekte der gestörten
Wundheilung in Abhängigkeit vom Lebensalter

Therapiewoche 21 (1971 b) 1 - 7

BENEKE, G. und W. SCHMITT

Veränderung der Bindegewebsproliferation in
Abhängigkeit vom Lebensalter

act. geron. 1/2 (1971 a) 69 - 80

BENEKE, G., R. KUPRASCH, W. MOHR, K. PAULINI,
W. MOHING

Die Reaktion der Gelenkkapsel nach Total-
arthroplastik des Hüftgelenkes

Arch. orthop. Unfall-Chir. 75 (1973) 289 - 301

BOLE, G.G. jr. and W.D. ROBINSON

Histochemical and biochemical variations in the
connective tissue in polyvinylalcohol sponge
implants

J. Lab. Clin. Med. 59 (1962) 713 - 729

BOUCEK, R.J. and L.N. NOBLE

Connective tissue; a technique for its isolation
and study

Arch. Path. 59 (1955) 553 - 558

BOUCEK, R.J., N.L. NOBLE and J.F. WOESSNER jr.

The effects of tissue age and sex upon connective
tissue metabolism

Ann. N.Y. Acad. Sci. 72 (1959) 1016 - 1030

BROWN, D.E.

Tissue reaction to plastic and metal implants

Arch. Otolaryng. 88 (1968) 283 - 287

BOCHNER, Th., H. WAGNER, G. JUNGE-HOLSING und
G. SCHMITT

Zur Proliferation der Zellen im Granulations-
gewebe

Autoradiographische Untersuchungen mit

³H-Thymidin an Baumwollgranulomen unbehandelter
und mit Dipyridamol behandelter Ratten

Arzneimittelforsch. 18 (1968) 170 - 174

BOUCHNER, Th., G. JUNGE-HÖLSING, H. WAGNER,
W. OBERWITTER und W.H. HAUSS
Zur Herkunft und Entstehung von Entzündungs-
zellen im Granulationsgewebe
Autoradiographische Untersuchungen mit
³H-Thymidin am Wattedgranulom der Ratte
Klin. Wschr. 48 (1970) 867 - 872

BURTON, K.
A study of the conditions and mechanism of the
diphenylamine reaction for the colorimetric
estimation of the desoxyribonucleic acid
Biochem. J. 62 (1956) 315 - 323

CHANG, C., J.C. HOUCK
Demonstration of the chemotactic properties
of collagen
Proc. soc. Exp. Biol. Med. 134 (1970) 22

CHARNLEY, J.
Anchorage of the Femoral Head Prothesis to
Shaft of the Femur
Journal of Bone and Joint Surgery 42 B (1960) 28

CHARNLEY, J.
Acrylic Cement in Orthopedic Surgery
Livingstone, Edinburgh (1970)

CHARNLEY, J. and D.K. HALLEY
Clinical Orthopedics and Related Research 112
(1975) 170

DASLER, W., R.V. MILLISER and R.E. STONER
Influence of the site of implantation on lipid
content of subcutaneous sponge biopsy connective
tissue

J. Lab. Clin. Med. 56 (1960) 760 - 765

DASLER, W., R.E. STONER and R.V. MILLISER
Effect of the osteolathyrism on soluble collagen
fractions of rat connectiv tissue
Metabolism 10 (1961) 883 - 887

DE LEE, J.G. and J. CHARNLEY
Radiological Demarcation of Cemented Sockets
in Total Hip Replacement
Clin. Orthop. 121 (1976) 20 - 32

EBERLE, H.
Experiences in the Treatment of Chronic Osteo-
myelitis and Osteoarthritis with Gentamycin-
Polymethylmethacrylate Chains Proceedings of the
10th International Congress of Chemotherapy
Vol. II (1977) 1023 - 1026

EDWARDS, L.C. , L.N. PERNOKAS and J.E. DUNPHY
The use of a plastic sponge to sample regenerating
tissue in healing wounds
Surg. Gynec. Obstet. 105 (1957) 303 - 309

GOULD, B.S.

Biosynthesis of collagen III. The direct action of ascorbic acid on hydroxyproline and collagen formation in subcutaneous polyvinyl sponge implants in guinea pigs

J. Biol. Chem. 232 (1958) 637 - 649

GRINDLAY, J.H. and O.T. CLAGETT

A plastic sponge prosthesis for use after pneumonectomy: preliminary report of an experimental study

Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 24 (1949) 538 - 539

GRINDLAY, J.H. and J.M. WAUGH

Plastic sponge which acts as a framework for living tissue. Experimental studies and preliminary report of use to reinforce abdominal aneurysms

Arch. Surg. 63 (1951) 288 - 297

HAUSMANN, H.P.

Der Ablauf induzierten Bindegewebswachstums nach Implantation von Polyester-Polyurethan-Kunststoffschwämmchen unter dem Einfluß von komplettem Freund-Adjuvans

Inaug.-Diss. Ulm (1974)

HLAVÁČKOVÁ, V. and Z. HRŮZA

Aging of sponge-biopsy connective tissue in rats

Gerontologia 9 (1964) 78 - 83

HRŮZA, Z. and V. HLAVÁČKOVÁ

The characteristics of newly formed collagen
during aging

Geront. (Basel) 7 (1963) 221 - 232

HUEPER, W.C.

Experimental production of cancer by means of
implanted polyurethane plastic

Amer. J. Clin. Path. 34 (1960) 328 - 333

HUEPER, W.C.

Cancer induction by polyurethane and polysilicone
plastics

J. Nat. Cancer Inst. 33 (1964) 1005 - 1027

HULBERT, S.F., S.J. MORRISON and J.J. KLAUITTER

Tissue reaction to three ceramics of porous and
nonporous structures

J. Biomed. Mater. Res. 6 (1972) 347-374

HULLIGER, L.

Untersuchungen über die Wirkung von Kunstharzen
(Palacos und Ostamer) in Gewebekulturen

Arch. orth. Unfall-Chir. 54 (1962) 581 - 588

JACKSON, D.S.

Connective tissue growth stimulated by carra-
geenin 1. The formation and removal of collagen

Biochem. J. 65 (1957) 277 - 284

JUDET, J. and R. JUDET

The use of an artificial femoral head for
arthroplasty of the hip joint

Journal of Bone and Joint Surgery 32 B

(1950) 166 - 172

KAY, S.

Tissue Reaktion to Barium-Sulfate Contrast
Medium

Arch. Path. 57 (1964) 279 - 284

KOVAC, W. und B. RUDAS

Experimentell-histologische Untersuchungen
über die Dynamik des Granulationsgewebes

Virchows Arch. path. Anat. 333 (1960) 81 - 96

KRACHT, J. und W. GUSEK

Autoradiographische und histochemische Unter-
suchungen am Mycolsäuregranulom

Verh. dtsh. Ges. Path. 48 (1964) 300 - 305

KUMENTO, A. and E. KULONEN

Reflection of collagen synthesis in experimental
granulation tissue on plasma nrotein-bound-
hydroxyproline

Scand. J. Clin. Lab. Invest. 19 (1967) 298 - 300

KUNZ, J. und H. BRASELMANN

Autoradiographische Untersuchungen zur DNS-,
Kollagen- und MPS-Synthese im Granulations-
gewebe

Exp. Path. 1 (1967) 95 - 108

LAMPIAHO, K. and E. KULONEN

Metabolic phases during the development of
granulation tissue

Biochem. J. 105 (1967) 333 - 341

LINDER, L.

Die Gewebsverträglichkeit von bariumsulfat-
haltigem und bariumsulfatfreiem Knochenzement

Arch. orthop. Unfall-Chir. 89 (1977) 179 - 185

LOWRY, O.H., N.J. ROSEBROUGH, A.L. FARR

and R.J. RANDALL

Protein measurement with the folin phenol reagent

J. Biol. Chem. 193 (1951) 265 - 275

Mc CANDLESS, E.L.

Sensitization reaction to carrageenin in the
guinea pig (31976)

Proc. soc. exper. biol. med. 124 (1967)

1239 - 1242

Mc CANDLESS, E.L. and J. LEHOCZKY-MONA

Identification of the active fraction of carra-
geenin in stimulation of connective tissue growth

Growth 28 (1964) 143 - 156

MEIER, R., W. SCHULER und P. DESAULLES

Zur Frage des Mechanismus der Hemmung des Bindegewebswachstums durch Cortisone

Experientia (Basel) 6 (1950) 469 - 471

MITTELMEIER, H. und L. SINGER

Anatomische und histologische Untersuchungen von Arthroplastikgelenken mit Plexiglasendoprothesen

Archiv für orthopädische und Unfall-Chirurgie 48 (1957) 519 - 560

MOHR, H.J.

Pathologische Anatomie und kausale Genese der durch selbstpolymerisierendes Methylacrylat hervorgerufenen Gewebsveränderungen

Z. ges. exp. Med. 130 (1958) 41 - 69

PAULINI, K.

Die Zellerneuerung in einem reparativen Bindegewebsmodell

Z. Rheumatol. 33 (1974) 2 - 7

PAULINI, K., B. KÖRNER, G. BENEKE and R. ENDRES

A quantitative study of the growth of connective tissue

Investigations on implanted polyester-polyurethane-sponges

Conn. Tiss. Res. 2 (1974) 257 - 264

PAULINI, K., G. BOCK and W. SONNTAG

The influence of D-Penicillamine on Cell Proliferation

II. Quantitative investigations during a chronic proliferative inflammation in a model granuloma
Drug. Res. 27 (II) (1977) 2283 - 2286

PICK, C.R. and D.B. CATER

Plasminogen activator of the blood vessels in tumours and in carrageenin-induced granulomas
Brit. J. exp. Path. 52 (1971) 14 - 22

RAUSKOLB, R.

Untersuchungen zur Methodik der Bestimmung von Hydroxyprolin im Sehngewebe
Inaug.-Diss. Gießen (1967)

ROBERTSON, W.B. van and B. SCHWARTZ

Ascorbic acid and the formation of collagen
J. biol. chem. 201 (1953) 689 - 696

RUDIGIER, J., K. DRAENERT, A. GRÜNERT,
G. RITTER und H. KRIEG

Biologische Effekte von Bariumsulfat als Röntgenkontrastmittelbeimengung in Knochenzementen

Eine tierexperimentelle Studie am Kaninchenfemur
Arch. orthop. Unfall-Chir. 86 (1976) 279 - 290

RUDIGIER, J., K. DRAENERT, A. GRÜNERT und G. RITTER
Zur Problematik von Kontrastmittelbeimengungen in
Knochenzementen
akt. Traumatologie 7 (1977) 35 - 48

RUDIGIER, J. und I.-E. RICHTER
Vergleichende Raster-Elektronenmikroskopische
Untersuchungen von Knochenzementen mit unter-
schiedlichen Kontrastmittelbeimengungen
Unfallchir. 3 (1977) 233 - 242

SALVATI, E.A., V. CHEUM IM, P. AGLIETTI, P.D. WILSON
Radiology of Total Hip Replacements
Clin. Orthop. 121 (1976) 74 - 82

SALVATORE, J.E., W.S. GILMER jr., M. KASHGARIAN
and W.R. BARBEE
An experimental study of the influence of pore
size of implanted polyurethane sponges upon subse-
quent tissue formation
Surg. Gynec. Obstet. 112 (1961) 463 - 468

SCHILLING, J.A., B.V. FAVATA and M. RADAKOVICH
Studies of fibroplasia in wound healing
Surg. Gynec. Obstet. 96 (1953) 143 - 149

SCHMITT, W.
Das Bindegewebswachstum in Abhängigkeit vom
Lebensalter
Habilitationsschrift, Ulm (1971)

SCHMITT, W. und G. BENEKE

Untersuchungen der Bindegewebsproliferation
in verschiedenen Lebensaltern

Virchows Arch. Abt. B Zellpath. 5 (1970) 351 - 364

SCHMITT, W., G. BENEKE und H. WEISHAUPT

Die Bindegewebsproliferation in Abhängigkeit vom
Lebensalter

I. Morphologisch-chemische Untersuchungen

Z. für. Geront. 4 (1971) 180 - 193

SCHMITT, W. und G. BENEKE

Die Bindegewebsproliferation in Abhängigkeit vom
Lebensalter

II. Untersuchung der Wachstumsrate der Bindegewebszellen

Beitr. Path. 144 (1971 b) 201 - 210

SCHMITT, W., G. BENEKE und R. ENDRES

Die Bindegewebsproliferation in Abhängigkeit vom
Lebensalter

III. Zytophotometrische Untersuchungen

Beitr. Path. 144 (1971 c) 272 - 280

SCHMITT, W. und G. BENEKE

Das Bindegewebswachstum in subkutan implantierten
Kunststoffschwämmchen bei der Ratte

Virchows Arch. Abt. B Zellpath. 9 (1971 d) 218 - 234

SELYE, H. and A. HORAVA

Second annual report on stress (inflammation)

Acta. inc. 2 (1952) 281 - 282

SELYE, H.

Use of "granuloma pouch" technic in the study
of antiphlogistic corticoids (20108)

Proc. soc. exp. Biol. N.Y. 82 (1953) 328 - 333

SEMLITSCH, M., A. VOGEL, H.G. WILLERT

Untersuchung von Gelenkendoprothesenabrieb in
Gelenkkapselbindegewebe

Sonderdruck Techn. Rundschau 2 Fa. Sulzer (1972)

SILVERMAN, L. and R.G. SHORTER

Histogenesis of the multinucleated giant cell

Lab. Invest. 12 (1963 II) 985 - 990

SMITH-PETERSEN, M.N.

Arthroplasty of the hip, a new method

Journal of Bone and Joint Surgery 21 (1939) H. 2, 269

SPECTOR, W.G. and E. COOTE

Differentially labelled blood cells in the
reaction to paraffin oil

J. Path. Bact. 90 (1965) 589 - 598

SPECTOR, W.G., M.N.-I. WALTERS and D.A. WILLOUGHBY

The origin of the mononuclear cells in the
inflammatory exudates induced by fibrinogen

J. Path. Bact. 90 (1965) 181 - 192

STEGEMANN, H.

Mikrobestimmung von Hydroxyprolin mit Chloramin T
und p-Dimethylaminobenzaldehyd

Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 311 (1958) 41 - 45

TAUBENHAUS, M. and G.D. AMROMIN

Influence of steroid hormones on granulation tissue

Endocrin. 44 (1949) 359 - 367

URBANGER, E.

Der Ablauf des induzierten Bindegewebswachstums
nach Implantation von Polyester-Polyurethan-
Schwämmchen

Ein Kurz- und Langzeitversuch

Inaug.-Diss., Ulm (1974)

VOGEL, H.G.

Das Glasstabgranulom, eine Methode zur Unter-
suchung der Wirkung von Corticosteroiden auf
Gewicht, Festigkeit und Zusammensetzung des
Granulationsgewebes an Ratten

Arzneimittelforsch. 20 (1970) 1911 - 1918

WAHLIG, H., E. DINGELDEIN, R. BERGMANN, K. REUSS

The Release of Gentamycin from Polymethymethacry-
late Beads

An experimental and clinical study

J. of Bone and Joint Surgery (im Druck)

WAHLIG, H.

Persönliche Mitteilungen (1978).

WALTER, J.B. and L.G. CHIARAMONTE

The tissue responses of the rat to implanted
ivalon, etheron and polyfoam plastic sponges

Brit. J. Surg. 52 (1965) 49 - 54

WILLERT, H.G. und M. SEMLITSCH

Kapselreaktion auf Kunststoff- und Metallab-
rieb bei Gelenkendoprothesen

Sonderdruck Techn. Rundschau 2 Fa. Sulzer (1972)

WILLERT, H.G. und A. SCHREIBER

Unterschiedliche Reaktionen von Knochen- und
Weichteillager auf autopolymerisierende Kunst-
stoffimplantate

Z. Orthop. 106 (1969) 231 - 252

WILLERT, H.G. und M. SEMLITSCH

Die Reaktion der periartikulären Weichteile auf
Verschleißprodukte von Endoprothesenwerkstoffen.

Der totale Hüftgelenkersatz von COTTA, H.,

K.P. SCHULTZ, Georg-Thieme-Verlag (1973) 199 - 209

WILLERT, H.G., M. SEMLITSCH, G. BUCHHORN

und U. KRIETE

Materialverschleiß und Gewebsreaktion bei künst-
lichen Gelenken

Z. Orthopädie 7 (1978) 62 - 83

WILLIAMS, G.

A histological study of the connective tissue
reaction to carrageenin

J. Path. Bact. 73 (1957) 557 - 563

WINTER, G.D. and B.J. SIMPSON

Heterotopic bone formed in a synthetic sponge
in the skin of young pigs

Nature 223 (1969) 88 - 90

WOESSNER, J.F. jr. and R.J. BOUCEK

Connective tissue development in subcutaneously
implanted polyvinyl sponge

I. Biochemical changes during development

Arch. of biochem. and biophys. 93 (1961) 85 - 94

WOLFART, W.

Histoautoradiographische Untersuchungen zum Stoff-
wechsel und zur Genese des tuberkulösen Granula-
tionsgewebes (^3H -Thy, ^3H -Cyt, ^3H -Phe)

Beitr. Path. Anat. 129 (1963/64) 436 - 457

WOODWARD, S.C.

Physiological and biochemical evaluation of
implanted polymers

Ann. N.Y. Acad. Sci. 146 (1968) 225 - 250

7.0 LEBENS LAUF

Geboren wurde ich als Hiltrud Frieden am 6. September 1951 in Trier, als Tochter des Chirurgen Dr. med. Josef Frieden und seiner Ehefrau Johanna, geb. Diancourt.

Von Ostern 1958. bis 1962 besuchte ich die Volksschule Trier-Heiligkreuz, anschließend das Staatliche Neusprachliche Gymnasium für Mädchen in Trier, wo ich im Juni 1970 das Abitur ablegte.

Von Oktober 1970 bis April 1971 war ich Schülerin der Arzthelferinnenschule Dr. Wenzel in Saarbrücken; die Prüfung als Arzthelferin bestand ich im April 1971. In diesem Beruf arbeitete ich von Mai bis Oktober 1971 an den Universitätskliniken Mainz der Johannes-Gutenberg-Universität.

Das Studium der Humanmedizin begann ich im WS 1971 an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz. Im Oktober 1977 bestand ich dort den III. und letzten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Die Approbation als Ärztin erhielt ich im November 1977.

Die chirurgische Facharztausbildung begann ich im Juli 1978 an der Chirurgischen Klinik des Zentralkrankenhauses Bremen Nord. Seit Mai 1979 arbeite ich als Assistenzärztin an der Chirurgischen Abteilung des Marienkrankenhauses in Bad Ems.

Im Oktober 1979 heiratete ich den Chirurgen Dr. med. Christoph Förster.

Mit der vorliegenden Arbeit begann ich im Frühjahr 1977.

Für die interessante Themenstellung und die hilfreiche Führung durch meine Doktor-Arbeit danke ich meinem Doktor-Vater Herrn Professor Dr. med. K. Paulini und Herrn Dr. med. J. Rudigier.

Mein Dank gilt auch dem Leiter des Pathologischen Institutes Herrn Professor Dr. med. W. Thönes und seinem Mitarbeiter Herrn Dr. med. W. Sonntag.

Dankend möchte ich auch die hilfreiche Beratung von Frau Dr. rer. nat. W. Ehrenberg-Kieckebusch erwähnen, sowie die versierte Unterstützung durch die beiden Laborantinnen Frau J. Gerlach und Frau C. Hub.

